

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolirief 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu (odpovídá 684 mg ibuprofen-lysinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

- Potahovaná tableta

Podlouhlé, bikonvexní, bílé až smetanové potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky. Rozměry tablety jsou přibližně 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá symptomatická léčba mírné až středně silné bolesti jako je bolest hlavy, migréna, bolest zubů, dysmenorea, bolest svalů, bolest zad, revmatická bolest, dále léčba horečky a příznaků souvisejících s běžným nachlazením nebo chřipkou.

Přípravek Dolirief je indikován k použití u dospělých a dospívajících od 12 let s hmotností nejméně 40 kg.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Je třeba podávat nejnižší účinnou dávku po nejkratší dobu nutnou ke zmírnění symptomů onemocnění (viz bod 4.4).

Dospělí a dospívající  $\geq 40$  kg (od 12 let):

Pokud je u dětí a dospívajících ve věku od 12 do 18 let tento léčivý přípravek potřeba déle než 3 dny nebo pokud nastane zhoršení příznaků, je nutné se poradit s lékařem.

U dospělých platí, že pacient se má poradit s lékařem, pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, nebo pokud je přípravek potřebný déle než 5 dní při léčbě bolesti a 3 dny při léčbě migrény nebo horečky.

Doporučená dávka je 1 tableta., užívá se až třikrát denně podle potřeby a zapíjí se vodou.

Je třeba dodržet interval mezi jednotlivými dávkami nejméně 6 hodin.

Užívají se maximálně 3 tablety (1200 mg ibuprofenu) v průběhu 24 hodin.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Pediatrická populace:*

Přípravek Dolirief je kontraindikován u dospívajících s hmotností menší než 40 kg a dětí do 12 let (viz bod 4.3).

#### *Starší pacienti:*

Není potřeba žádná zvláštní úprava dávkování. Z důvodu možných nežádoucích účinků (viz bod 4.4) se doporučuje starší pacienty pečlivě sledovat.

#### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou renálních funkcí není třeba snižovat dávku (pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin viz bod 4.3)

#### *Porucha funkce jater (viz bod 5.2):*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí není třeba snižovat dávku (pacienti se závažnou poruchou funkce jater viz bod 4.3)

#### Způsob podání

Perorální podání a pouze krátkodobé užívání.

Potahovanou tabletu je třeba zapít vodou.

Doporučuje se, aby pacienti s citlivějším žaludkem užívali přípravek Dolirief s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Anamnéza hypersenzitivních reakcí (např. bronchospasmus, astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) v souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID).

Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Závažné srdeční selhání (třída IV dle NYHA), selhání ledvin nebo jater (viz bod 4.4).

Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

Pacienti s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením.

Pacienti s neobjasněnou poruchou krve tvorby.

Pacienti s těžkou dehydratací (způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným pitným režimem).

Dospívající s tělesnou hmotností do 40 kg a děti mladší 12 let.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nezbytnou ke zlepšení symptomů (viz níže gastrointestinální a kardiovaskulární rizika).

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků na NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální.

##### *Respirační reakce:*

U pacientů s přítomným bronchiálním astmatem, nebo anamnézou bronchiálního astmatu nebo alergických onemocnění může dojít k vyvolání bronchospazmu.

##### *Jiná nesteroidní antirevmatika:*

Současnému užívání ibuprofenu s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, je třeba se vyhnout (viz bod 4.5).

##### *SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně:*

Systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně zvyšuje riziko vzniku aseptické meningitidy (viz bod 4.8).

##### *Renální reakce:*

Renální poškození stejně jako funkce ledvin se mohou dále zhoršovat (viz body 4.3 a 4.8).

##### *Jaterní reakce:*

Porucha funkce jater (viz body 4.3 a 4.8).

##### *Kardiovaskulární a cerebrovaskulární reakce:*

Opatrnost (konzultace s lékařem nebo lékárníkem) se vyžaduje před zahájením léčby u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s terapií NSAID byla hlášena retence tekutin, hypertenze a otoky.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např.  $\leq 1200$  mg/den). Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

U pacientů léčených přípravkem Dolirief byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

#### *Porucha fertility u žen:*

Existují určité důkazy, že léčivé látky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/ prostaglandinů, mohou účinkem na ovulaci způsobit poruchu fertility u žen. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Gastrointestinální reakce:*

NSAID musí být podávána s obezřetností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože může dojít ke zhoršení těchto stavů (viz bod 4.8).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny při používání všech NSAID kdykoliv během léčby těmito přípravky, s varovnými příznaky nebo bez nich, i u pacientů bez anamnézy předchozích závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, vředů nebo perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou vředové choroby, zejména pokud byla komplikována krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších pacientů. Tito pacienti musí zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména starší pacienti, mají hlásit všechny neobvyklé abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení), a to hlavně na začátku léčby.

Obzvláštní opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulační léčba jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících ibuprofen objeví gastrointestinální krvácení nebo vředy, léčba musí být ukončena.

#### *Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR):*

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) zahrnují exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovanou exantemózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s užíváním ibuprofenu (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se vyskytla během prvního měsíce léčby.

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby).

Výjimečně může být původcem závažných kožních infekčních komplikací nebo infekčních komplikací v měkkých tkáních varicella. Dosud nelze vyloučit podpůrnou roli NSAID při zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje přípravek Dolirief při varicelle nepoužívat.

#### *Další upozornění:*

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s následujícími stavy:

- vrozená porucha porfyrinového metabolismu (např. akutní intermitentní porfyrie),
- bezprostředně po rozsáhlé operaci,
- při dehydrataci,
- u pacientů, kteří na jiné látky reagují alergicky, protože u nich může být zvýšené riziko výskytu alergické reakce po užití přípravku Dolirief,
- u pacientů, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, protože u nich existuje zvýšené riziko alergických reakcí. Mohou se projevit ve formě ataky astmatu (tzv. analgetické astma), Quinckeho edému nebo kopřivky.

Velmi vzácně se vyskytly závažné akutní alergické reakce (například anafylaktický šok). Při prvních

známkách alergické reakce po užití přípravku Dolirief musí být léčba ukončena. V souladu se symptomy musí být zahájena kompetentními osobami příslušná léčebná opatření.

Ibuprofen, léčivá látka obsažená v přípravku Dolirief, může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů). Proto se doporučuje pacienty s poruchami koagulace pečlivě monitorovat.

Při dlouhodobém podávání přípravku Dolirief musí být pravidelně prováděny jaterní funkční testy, kontrola funkce ledvin a kontrola krevního obrazu.

Dlouhodobé užívání jakéhokoliv analgetika proti bolesti hlavy může tuto bolest zhoršit. Pokud se tak stane nebo existuje podezření na takovou situaci, má být tento stav konzultován s lékařem a léčba má být přerušena. Diagnóza bolesti hlavy z předávkování se předpokládá u pacientů, kteří trpí častými, nebo každodenními bolestmi hlavy, přestože (nebo kvůli tomu, že) pravidelně užívají léky proti bolesti hlavy.

Obecně může časté užívání analgetik, především pokud se jedná o kombinaci několika analgeticky účinných látek, vést k trvalému poškození ledvin s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie). Může dojít ke zvýšení tohoto rizika v případě velké fyzické zátěže spojené se ztrátou soli a s dehydratací.

Při souběžném požívání NSAID a alkoholu se zvyšuje nebezpečí výskytu nežádoucích účinků spojených s užíváním léčivého přípravku, především nárůstu nežádoucích účinků postihujících gastrointestinální trakt nebo centrální nervový systém.

NSAID mohou maskovat příznaky infekce a horečku.

#### *Maskování symptomů základního infekčního onemocnění*

Přípravek Dolirief může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se přípravek Dolirief podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

#### *Pediatrická populace*

U dehydrovaných dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Kyselina acetylsalicylová:*

Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků, kromě případů, kdy je lékařem doporučena nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (nepřesahující 75 mg denně) (viz bod 4.4).

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

#### *Jiné NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2:*

Současnému užívání ibuprofenu s dalšími NSAID je nutno se vyhnout, jelikož souběžné používání dvou

a více NSAID může zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

*Kortikosteroidy:*

Z důvodu možného zvýšení rizika gastrointestinálních vředů nebo krvácení (viz bod 4.4).

*Antihypertenziva (ACE inhibitory, betablokátory a antagonisté angiotensinu II) a diuretika:*

NSAID mohou snižovat účinky diuretik a dalších antihypertenziv. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s oslabenou funkcí ledvin) může vést současné podávání ACE inhibitorů, betablokátorů nebo antagonistů angiotensinu II a léčiv, která inhibují cyklooxygenázu, k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je nutno tyto kombinace podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být řádně hydratováni a je nutno zvážit sledování renálních funkcí po zahájení kombinované léčby a poté v pravidelných intervalech. Souběžné podávání přípravku Dolirief a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalémii (je doporučena kontrola hladin séra draslíku).

*Antikoagulancia:*

NSAID mohou zvýšit účinky antikoagulancií jako je warfarin (viz bod 4.4).

*Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):*

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

*Digoxin, fenytoin, lithium:*

Souběžné podávání přípravku Dolirief s digoxinem, fenytoinem a lithiem může zvýšit sérové hladiny těchto přípravků. Kontrola hladiny digoxinu, fenytoinu a lithia v séru není nutná při doporučeném užívání (maximálně po dobu 3 dnů).

*Methotrexát:*

Podání přípravku Dolirief do 24 hodin před nebo po užití methotrexátu může vést ke zvýšení koncentrací methotrexátu a zvýšit jeho toxický efekt.

*Probenecid a sulfinpyrazon:*

Léčivé přípravky obsahující probenecid nebo sulfinpyrazon mohou zpomalit vylučování ibuprofenu.

*Deriváty sulfonfylmočoviny:*

Klinické výzkumy odhalily vzájemné působení nesteroidních protizánětlivých léků a antidiabetik (derivátů sulfonfylmočoviny). Při souběžném užívání ibuprofenu a derivátů sulfonfylmočoviny byly hlášeny vzácné případy hypoglykemie. Z preventivních důvodů se doporučuje kontrola hodnot glykemie.

*Cyklosporin:*

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

*Mifepriston:*

NSAID by se neměla užívat po dobu 8 - 12 dnů po podání mifepristonu, protože NSAID mohou snížit účinek mifepristonu.

*Takrolimus:*

Možné zvýšení rizika nefrotoxicity při užívání NSAID spolu s takrolimem.

*Zidovudin:*

Při podávání NSAID současně se zidovudinem je zvýšené riziko hematologické toxicity. Existují důkazy zvýšeného rizika vzniku hemartróz a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kterým se podává současně zidovudin a ibuprofen.

#### *Chinolonová antibiotika:*

Při pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že NSAID mohou zvýšit riziko křečí spojených s chinolonovými antibiotiky. Pacienti léčení NSAID a chinolony mohou mít zvýšené riziko rozvoje křečí.

#### *Rostlinné extrakty:*

Ginkgo biloba může zvýšit riziko krvácení při užívání spolu s NSAID.

#### *Inhibitory CYP2C9:*

Souběžné podávání ibuprofenu a inhibitorů CYP2C9 může zvyšovat expozici vůči ibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (CYP2C9 inhibitory) byla prokázána zvýšená expozice vůči S(+)-ibuprofenu přibližně o 80 až 100 %. Při souběžném užívání se silným inhibitorem CYP2C9 je třeba zvažovat snížení dávky ibuprofenu, obzvláště při podávání vysokých dávek ibuprofenu spolu s vorikonazolem nebo flukonazolem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a výskytu kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů na začátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Riziko pravděpodobně stoupá se zvýšením dávek a s prodlužováním léčby. U zvířat vedlo podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů k nárůstu pre- a postimplantačních ztrát a embryofetální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních, po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Dolirief způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nesmí být během prvního a druhého trimestru těhotenství přípravek Dolirief podán, jen pokud to není zcela nezbytné. Pokud je přípravek Dolirief podáván ženám, které chtějí otěhotnět, nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Při podávání přípravku Dolirief po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Dolirief ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou vystavovat všechny inhibitory syntézy prostaglandinů plod:

- kardiopulmonární toxicitě (riziko předčasného konstrikce/uzávěru ductus arteriosus a pulmonární hypertenze);
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnionem (viz výše);
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - potenciálnímu prodloužení krvácení, antiagregační účinek se může objevit i v případě velmi nízkých dávek.
  - inhibice děložních kontrakcí vedoucí k oddálení nebo prodloužení porodu. Proto je přípravek Dolirief kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

### Kojení

V omezených studiích se ibuprofen v mateřském mléku objevil ve velmi nízkých koncentracích a je

nepravděpodobné, že nežádoucím způsobem ovlivní kojené dítě.

#### Fertilita

Viz bod 4.4 ohledně fertility žen.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ibuprofen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jelikož se ale během užívání přípravku Dolirief ve vysokých dávkách mohou vyskytnout nežádoucí účinky ze strany centrálního nervového systému, jako jsou únava a závrať, v ojedinělých případech může být narušena schopnost reagovat a aktivně se účastnit dopravního provozu a obsluhovat stroje. Větší měrou to platí pro kombinaci s alkoholem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Přehled následujících nežádoucích účinků zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly při léčbě ibuprofenem a rovněž ty, které byly zaznamenány při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami u revmatických pacientů. Uvedená četnost výskytu, která přesahuje hlášení o velmi vzácném výskytu, se vztahuje ke krátkodobému užívání při maximální denní dávce do 1 200 mg ibuprofenu v perorální formě a maximálně do 1 800 mg ve formě čípků.

U následujících nežádoucích účinků je nutno vzít v úvahu, že jejich výskyt je převážně závislý na dávce a interindividuálně se liší.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy. Mohou se objevit peptické vředy, perforace, nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších lidí (viz bod 4.4). Po podání léčivého přípravku byla hlášena nauzea, zvracení, průjem, plynatost, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byl hlášen výskyt gastritidy. Na velikosti dávky a době trvání léčby je závislé především riziko gastrointestinálního krvácení.

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Vezměte, prosím, na vědomí, že v každé skupině podle frekvence nežádoucích účinků jsou tyto vždy uvedeny v pořadí s klesající mírou závažnosti.

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).



<b>Infekce a infestace</b>	Velmi vzácné	<p>Byla popsána exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fascitidy) koincidující s používáním NSAID, která pravděpodobně souvisí s mechanismem účinku NSAID.</p> <p>Proto se pacientovi, pokud se během užívání přípravku Dolirief objeví nebo se zhorší příznaky infekce, doporučuje jít bezodkladně k lékaři. Je nutno vyšetřit, zda neexistuje indikace k antiinfekční / antibiotické léčbě.</p>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi vzácné	<p>Poruchy krvetvorby (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza). Prvními příznaky mohou být horečka, bolest v krku, povrchové rány v ústech, potíže připomínající chřipku, těžká únava, krvácení z nosu a krvácení do kůže. V takových případech má být pacientovi doporučeno, aby okamžitě přerušil užívání tohoto přípravku, neužíval svévolně žádná jiná analgetika nebo antipyretika a poradil se s lékařem.</p> <p>Při dlouhodobé léčbě by měl být pravidelně kontrolován krevní obraz.</p>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Méně časté	<p>Hypersenzitivní reakce s kožními vyrážkami a svěděním, stejně jako astmatické záchvaty (případně s poklesem krevního tlaku), zhoršení příznaků u astmatu, bronchospasmus, dušnost. Pacient musí být poučen, aby okamžitě informoval lékaře a přestal v tomto případě nadále přípravek Dolirief užívat.</p>
	Velmi vzácné	<p>Závažné hypersenzitivní reakce, které se mohou projevovat jako otok obličeje, jazyka nebo laryngu s konstrikcí dýchacích cest, dyspnoe, tachykardie, pokles krevního tlaku vedoucí až k život ohrožujícímu šoku.</p> <p>Objeví-li se některý z těchto symptomů, což se může stát i při prvním užití, je nutný okamžitý zásah lékaře.</p> <p>Při užívání ibuprofenu byly pozorovány symptomy aseptické meningitidy se ztuhlostí šíje, bolestmi hlavy, nauzeou, zvracením, horečkou nebo ztuhlostí vědomím. Zdá se, že predisponováni jsou pacienti s autoimunitními chorobami (SLE, smíšené onemocnění pojivové tkáně).</p>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Velmi vzácné	Psychotické reakce, deprese.

<b>Poruchy nervového systému</b>	Méně časté	Poruchy centrálního nervového systému, jako např. bolest hlavy, závrať, nespavost, agitace, podrážděnost nebo únava.
<b>Poruchy oka</b>	Méně časté	Poruchy zraku.
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Vzácné	Tinitus.
<b>Srdeční poruchy</b>	Velmi vzácné	Palpitace, srdeční selhání, infarkt myokardu.
	Není známo	Kounisův syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi vzácné	Arteriální hypertenze, vaskulitida.
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Časté	Gastrointestinální potíže jako např. pálení žáhy, bolest břicha, nauzea, zvracení, nadýmání, průjem, zácpa a lehké krvácení v zažívacím traktu, které může ve výjimečných případech způsobit anemii.
	Méně časté	Gastrointestinální vředy s potenciálním krvácením a perforací. Ulcerózní stomatitida, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4), gastritida.
	Velmi vzácné	Ezofagitida, zánět slinivky, vznik střevních membranózních struktur. Pacient musí být poučen, aby okamžitě přestal přípravek Dolirief užívat v případě silné bolesti v epigastriu, výskytu melény nebo hematemézy a aby okamžitě navštívil lékaře.
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Velmi vzácné	Dysfunkce jater, poškození jater, především při dlouhodobém užívání, selhání jater a akutní hepatitida.
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Méně časté	Různé kožní vyrážky.
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu). Alopecie. Ve výjimečných případech se mohou během infekce virem varicelly objevit těžké kožní infekce a komplikace v měkkých tkáních (viz také „Infekce a infestace“).
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)  Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fotosenzitivní reakce

<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Vzácné	Poškození tkáně ledvin (papilární nekróza) a zvýšení koncentrace kyseliny močové v krvi.
	Velmi vzácné	Tvorba otoků, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo nedostatečností ledvin, nefrotickým syndromem, intersticiální nefritidou, která může být doprovázena akutní nedostatečností ledvin. Proto je nutno pravidelně sledovat funkce ledvin.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Výskyt příznaků je nepravděpodobný při dávkách nižších než 100 mg/kg.

#### **Symptomy**

Většina pacientů, kteří požití klinicky významné množství NSAID, trpí pouze nauzeou, zvracením, epigastrickou bolestí nebo vzácněji průjemem. Mohou se také objevit tinnitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení. Ve vážnějších případech otravy se vyskytují toxické účinky na centrální nervový systém, které se projevují jako zvýšená spavost, ojediněle excitace a zmatenost nebo kóma. U některých pacientů se mohou objevit křeče. U dětí se mohou vyvinout myoklonické záškuby. Při závažnější otravě může dojít k rozvoji metabolické acidózy a prodloužení protrombinového času / zvýšení hodnoty INR, pravděpodobně v důsledku interference s faktory srážlivosti v krevním oběhu. Může se objevit akutní selhání ledvin, poškození jater, mdloby, hypotenze, nystagmus, hypotermie, dechový útlum a cyanóza. Dlouhodobé užívání vyšších než doporučených dávek nebo předávkování může vést k renální tubulární acidóze a hypokalémii. U pacientů s astmatem může dojít k exacerbaci astmatu.

#### **Léčba**

Specifické antidotum není k dispozici. Léčba by měla být symptomatická a podpůrná a měla by zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a monitoring srdeční činnosti a vitálních funkcí až do jejich stabilizace. V případě, že pacient přijde do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství, je potřeba zvážit perorální podání živočišného uhlí. Při výskytu častých nebo déletrvajících křečí je třeba podat intravenózně diazepam nebo lorazepam. V případě astmatu se podávají bronchodilatancia.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva; deriváty kyseliny

propionové, ATC kód: M01AE01

Ibuprofen-lysin je lysinová sůl ibuprofenu.

#### Mechanismus účinku

Ibuprofen je NSAID patřící mezi deriváty kyseliny propionové, u kterých byla prokázána jejich schopnost inhibovat syntézu prostaglandinů. U lidí ibuprofen redukuje zánětlivou bolest, otok a horečku. Kromě toho ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci destiček.

Po perorálním podání dochází k disociaci ibuprofen-lysinu na kyselinu ibuprofenovou a lysin. Lysin nemá žádný známý farmakologický účinek. Farmakologické vlastnosti ibuprofen-lysinu jsou proto stejné jako farmakologické vlastnosti kyseliny ibuprofenové.

Klinické důkazy ukazují, že při užití jedné tablety s dávkou 684 mg ibuprofen-lysinu (ekvivalent 400 mg ibuprofenu), účinek úlevy od bolesti může trvat až 8 hodin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užitá jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Většina farmakokinetických údajů získaných po podání ibuprofenu je aplikovatelná na ibuprofen-lysin.

#### Absorpce

Při perorálním užívání je ibuprofen částečně vstřebáván v žaludku a zcela pak v tenkém střevě. Vrcholu plazmatické koncentrace dosahuje ibuprofen za 1 - 2 hodiny po podání kyseliny ibuprofenové v pevné lékové formě s okamžitým uvolňováním. Po užití přípravku Doliriefu je ibuprofen z gastrointestinálního traktu vstřebáván rychleji, s vrcholem sérové koncentrace přibližně 30 minut (medián T<sub>max</sub>) po podání nalačno (s odkazem na BE studii UBI-540-16 z roku 2016).

#### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 99 %.

#### Biotransformace

Ibuprofen je metabolizován v játrech (hydroxylace, karboxylace).

#### Eliminace

Poločas eliminace u zdravých osob a u pacientů s onemocněním jater a ledvin je 1,8 - 3,5 hodiny. Farmakologicky neaktivní metabolity jsou kompletně vyloučeny především ledvinami (90 %), ale též žlučí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu byla v experimentech na zvířatech pozorována hlavně jako léze a ulcerace v gastrointestinálním traktu. Studie *in vitro* a *in vivo* nedávají žádné klinicky relevantní

důkazy o mutagenním potenciálu ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyl zjištěn žádný důkaz karcinogenních účinků ibuprofenu. Ibuprofen vedl k inhibici ovulace u králíků a stejně tak k poruchám implantace u různých živočišných druhů (králík, potkan, myš). Experimentální studie prokázaly, že ibuprofen prostupuje placentou, při dávkách toxických pro matku byla pozorována zvýšená incidence malformací (např. defekty komorového septa).

Ibuprofen může být škodlivý pro vodní organismy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza  
Kopovidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Magnesium-stearát

*Potahová vrstva:*

Potahová soustava Opadry 200F280000 bílá (částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol; oxid titaničitý (E 171); mastek; makrogol 4000; kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1; hydrogenuhlíčan sodný)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou v blistru z bílé PVC/PVDC/Al fólie nebo alternativně v dětském bezpečnostním blistru z bílé PVC/PVDC/Al fólie zesílené PET vrstvou.

Dolirief je dostupný v blistrových baleních, která obsahují 10, 12, 20 nebo 24 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4  
Ljubljana-Črnuče, 1231,  
Slovinsko  
email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/1047/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 4. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 6. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 11. 2024